Nicht einzeln im Buchhandel käuflich.

Ueberreicht vom Verfasser.

LIBRARY

Die Chemotherapie der Spirillosen.

SLEEPING SICKNESS BUREAU RECEIVED 12 JUN. 1911

Von

Paul Ehrlich.

Separatabdruck aus der

„Zeitschrift für Immunitätsforschung und experimentelle Therapie."

II. Teil: Referate

unter Mitwirkung von:

H. Apolant, Frankfurt a. M., **V. Babes,** Bukarest, **O. Bail,** Prag, **E. F. Bashford,** London, **A. Besredka,** Paris, **J. Bordet,** Brüssel, **A. Breinl,** Liverpool, **L. Brieger,** Berlin, **A. Calmette,** Lille, **R. Doerr,** Wien, **M. Dorset,** Washington, **E. v. Dungern,** Heidelberg, **P. Ehrlich,** Frankfurt a. M., **S. Flexner,** New York, **U. Friedemann,** Berlin, **P. Frosch,** Berlin, **G. Gaffky,** Berlin, **M. von Gruber,** München, **M. Hahn,** München, **A. Heffter,** Berlin, **L. Hektoen,** Chicago, **M. Jacoby,** Berlin, **C. O. Jensen,** Kopenhagen, **S. Kitasato,** Tokio, **W. Kolle,** Bern, **W. Kruse,** Bonn, **K. Landsteiner,** Wien, **C. Levaditi,** Paris, **L. von Liebermann,** Budapest, **F. Loeffler,** Greifswald, **Th. Madsen,** Kopenhagen, **C. J. Martin,** London, **E. Metschnikoff,** Paris, **L. Michaelis,** Berlin, **R. Muir,** Glasgow, **C. Moreschi,** Pavia, **P. Th. Müller,** Graz, **M. Neisser,** Frankfurt a. M., **F. Neufeld,** Berlin, **F. Nuttall,** Cambridge, **R. Ostertag,** Berlin, **R. Paltauf,** Wien, **A. Pettersson,** Stockholm, **R. Pfeiffer,** Königsberg i. P., **E. P. Pick,** Wien, **P. Römer,** Marburg, **C. J. Salomonsen,** Kopenhagen, **A. Schattenfroh,** Wien, **Cl. Schilling,** Berlin, **Th. Smith,** Boston, **G. Sobernheim,** Berlin, **C. Vaughan,** Ann Arbor, **A. Wassermann,** Berlin, **W. Weichardt,** Erlangen, **A. E. Wright,** London, **D. Zabolotny,** St. Petersburg

herausgegeben von:

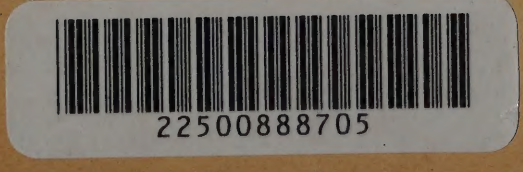
E. FRIEDBERGER (Berlin.) **R. KRAUS** (Wien.) **H. SACHS** (Frankfurt a. M.) **P. UHLENHUTH** (Gr.-Lichterfelde-Berlin.)

Dritter Band. Sechzehntes Heft. 1911.

(Ausgegeben am 20. Mai 1911.)

Verlag von GUSTAV FISCHER in Jena.

WELLCOME INSTITUTE LIBRARY
Coll. welMOmec
Coll. ~~pam~~ P
No. 5662



Die Chemotherapie der Spirillosen.

Von **Paul Ehrlich.**

Durch die Auffindung und Erprobung des Dioxydiamidoarsenobenzols ist die experimentelle Chemotherapie der Spirillosen insofern zu einem gewissen Abschluß gelangt, als in dem genannten Präparat ein Mittel gefunden ist, das sich nicht nur im Tierversuch, sondern auch unter den praktischen Verhältnissen der menschlichen Therapie als ein spezifisches Pharmakon von außerordentlicher Wirkung erwiesen hat. Wenn ich mir daher erlauben darf, in den folgenden Zeilen einen kurzen Ueberblick über die chemotherapeutischen Studien, welche zum Arsenobenzol geführt haben, zu geben und meine Anschauungen auf diesem Gebiete zu erörtern, so soll mir dabei die von mir in Gemeinschaft mit meinem Mitarbeiter Dr. Hata herausgegebene Monographie als Grundlage dienen[1]).

Ich habe darin über den gegenwärtigen Stand des Forschungsgebietes berichtet und meine eigenen sich ergebenden Auffassungen zu präzisieren versucht, so daß die folgenden Ausführungen zugleich ein Autoreferat der in dem genannten Buche enthaltenen Aufsätze darstellen.

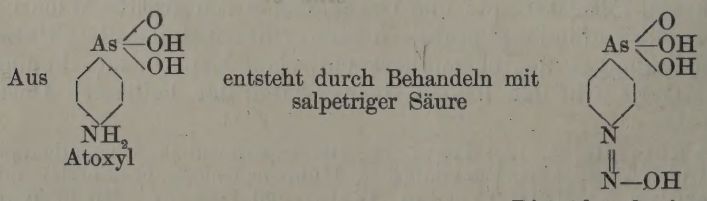
Wie ich vielleicht auch an dieser Stelle betonen darf, waren meine chemotherapeutischen Studien beherrscht von einem Axiom, das eigentlich selbstverständlich erscheint, das sich meinem Denken aber von Jugend auf mit solcher Kraft eingeprägt hatte, daß ich es als die wesentliche Richtschnur meiner wissenschaftlichen Arbeiten bezeichnen kann. Man darf den diesen Grundsatz ausdrückenden Satz „corpora non agunt nisi fixata" als das chemotherapeutische Grundgesetz bezeichnen. Was insbesondere die Infektionskrankheiten anlangt, so ist naturgemäß das Verhältnis von Parasitotropie und Organotropie von größter Wichtigkeif für die Auffindung praktisch verwertbarer Heilstoffe. Unter den Bedingungen des chemotherapeutischen Experiments kommt diese Relation in den beiden Grenzwerten der heilenden Dosis

1) Ehrlich, P., und Hata, S., Die experimentelle Chemotherapie der Spirillosen (Syphilis, Rückfallfieber, Hühnerspirillose, Frambösie), mit Beiträgen von Nichols, Iversen, Bitter und Dreyer. Mit 27 Textfiguren und 5 Tafeln. VIII + 164 SS. Berlin, Springer, 1910. Preis 6 M.

(dosis curativa) und der maximalen, von den Versuchstieren noch ertragenen Dosis (dosis tolerata) zum Ausdruck, und es ist vielleicht zweckmäßig, das Verhältnis dieser beiden Dosen durch den Bruch C/T auszudrücken, den man als Maßstab für den Wert eines Heilmittels betrachten kann.

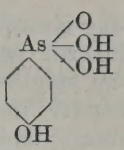
Die Basis für die Chemotherapie der Spirillosen bildeten die Erfahrungen, welche ich bei den chemotherapeutischen Untersuchungen bei Trypanosomenerkrankungen gesammelt hatte. Als besonders wichtig möchte ich die Erkenntnis der arzneifesten Trypanosomenstämme bezeichnen und die Spezifität dieser Erscheinung. Diese Tatsachen führten zur Konzeption der Chemozeptoren, welche die Angriffsstelle der Arzneimittel darstellen, und von denen für die hier zu behandelnde Frage der Arsenozeptor von besonderer Bedeutung ist.

Meine Untersuchungen über die chemotherapeutische Wirkung der Arsenikalien haben vom Atoxyl ihren Ausgang genommen. Freilich war damals durch die ursprünglich angenommene Konstitution des Atoxyls als eines Metaarsensäureanilids die Aussicht auf die Erzeugung und Prüfung von Atoxylderivaten eine äußerst geringe, und so muß ich als einen wichtigen Markstein für das chemotherapeutische Studium des Atoxyls und seiner Derivate die mir in Gemeinschaft mit Bertheim im Jahre 1906 gelungene Erkenntnis bezeichnen, daß das Atoxyl das Natriumsalz der Paraaminophenylarsinsäure (Arsanilsäure) darstellt. Erst durch den Nachweis der starken Reaktionsfähigkeit der im Atoxyl vorhandenen Amidogruppe war das Atoxyl zu einer Ausgangssubstanz gestempelt, die der Erfüllung des von mir postulierten Prinzips „Zielen lernen durch chemische Variation“ dienen konnte. Der langwierige und mühselige Weg, der sich nun erschloß, führte endlich zum Dioxydiamidoarsenobenzol, das von Bertheim dargestellt, von Hata therapeutisch-biologisch analysiert wurde. Wenn man auch zu dieser Substanz vom Atoxyl ausgehend gelangt, so ist der Weg doch ein recht komplizierter, und vom chemischen Standpunkt aus kann man von einer nahen Verwandtschaft des Dioxydiamidoarsenobenzols mit dem Atoxyl kaum mehr sprechen. Zur Illustration sei im folgenden ein kurzes Schema über die Entstehung des Arsenobenzols aus dem Atoxyl wiedergegeben.



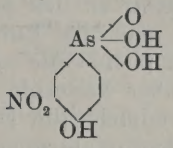
p-Diazophenylarsinsäure,

daraus durch „Umkochen“



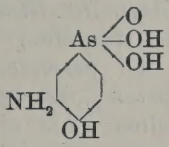
p-Oxyphenylarsinsäure,

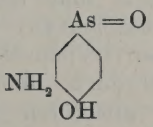
daraus durch Behandeln mit Salpetersäure

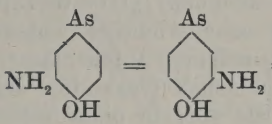


m-Nitro-p-oxyphenylarsinsäure,

daraus entsteht durch fortschreitende Reduktion

α)  = p-Oxyamidophenylarsinsäure,

β)  = p-Oxyamidophenylarsenoxyd,

γ)  = Dioxydiamidoarsenobenzol.

Für den weiten Abstand, der sich aus der chemischen Konstitution zwischen Atoxyl und Dioxydiamidoarsenobenzol ergibt, spricht auch der Umstand, daß das neue Präparat im Gegensatz zum Atoxyl und seinen Derivaten (Arsacetin etc.) zur Entstehung von Amaurosen keinen Anlaß gibt.

Für die parasitizide Funktion des Dioxydiamidoarsenobenzols mache ich an erster Stelle den dreiwertigen Arsenrest verantwortlich. In dieser Beziehung sei darauf hingewiesen, daß das Oxyamidophenylarsenoxyd (β) eine besonders starke spirillizide Fähigkeit besitzt — allerdings bei hoher Toxizität —, während die entsprechende Oxyamidophenylarsinsäure (α) mit fünfwertigem Arsenrest eine nur sehr geringe Wirksamkeit aufweist.

An zweiter Stelle halte ich die in der Parastellung befindliche Hydroxylgruppe wesentlich für den therapeutischen Effekt. Dabei hatten es schon Erfahrungen bei dem Studium des Trypanrots wahrscheinlich erscheinen lassen, daß bei der Einführung einer salzbildenden Gruppe in Benzolderivate eine Erhöhung der

Wirkung eintreten kann, wenn ein weiteres Substituens in Orthostellung zur salzbildenden Gruppe kommt. Bei dem näheren Studium zeigte es sich, daß es Gruppen gibt, welche bei entsprechender Substitution die Wirkung der Arsanilsäure verschlechtern, und die ich als dystherapeutisch bezeichne; zu ihnen gehört die Methyl- und Nitrogruppe, dagegen gehören z. B. die Halogene zu den eutherapeutischen Gruppen. So hat sich gezeigt, daß die Enführung von gewissen Halogenresten in das Arsenophenol die spirillizide Wirkung stark erhöht[1]). Es zeigte sich aber weiterhin, daß es der Halogensubstitution nicht bedarf, daß vielmehr die Einführung der Amidogruppe in Orthostellung zur Hydroxylgruppe zu einem maximalen therapeutischen Effekt führt, und so entstand das Dioxydiamidoarsenobenzol.

Was nun den biologischen Teil der Untersuchungen anlangt, so sind meine und meiner Mitarbeiter Studien zunächst in großem Umfange an Trypanosomen ausgeführt worden, die ja durch ihr biologisches Verhalten und besonders durch ihre Uebertragbarkeit auf die verschiedensten Tierarten ein ausgezeichnetes Untersuchungsobjekt darstellen. Als einen in praktischer Hinsicht bedeutsamen Fortschritt muß ich hierbei die Auffindung des Arsenophenylglycins bezeichnen, das sich im Tierversuch als ein Mittel von größter trypanozider Wirkung erwies und seine Vorgänger besonders darin übertraf, daß es arsenfeste Trypanosomenstämme noch abzutöten imstande ist. Bei der Erprobung der Arsenophenylglycintherapie bei Tierseuchen ergab sich nun die sehr wichtige Tatsache, daß die Trypanosomen bei den verschiedenen Infektionsarten und auch in den verschiedenen geographischen Gegenden sehr erhebliche Rassendifferenzen aufweisen, die sich in einer mehr oder minder ausgeprägten natürlichen Arsenfestigkeit dokumentieren. Dadurch wird die Aufstellung eines einheitlichen Heilplans vereitelt. Es sind dabei drei Möglichkeiten zu unterscheiden:

1) der Casus faustus, d. h. der Quotient C/T ist gleich $^1/_2$—$^1/_3$ oder noch kleiner,

2) der Casus dubius, d. h. der Quotient C/T wird hierbei gleich 1 oder höher, d. h. die wirksame Therapie ist nicht mehr ungefährlich, und

3) der Casus infaustus, dabei wird der Quotient C/T erheblich größer als 1, d. h. die Therapie versagt hier vollständig.

Für diejenigen Erkrankungstypen, die zu dem an zweiter Stelle genannten Fall gehören, dürfte nun eine Kombinations-

1) Von besonderem Interesse ist, daß damit ein fast vollkommener Schwund der trypanoziden Funktion verbunden ist, was nur derart gedeutet werden kann, daß die Einführung von Jod die Avidität des Arsenrestes verringert, wodurch die Verankerung an die Parasiten nicht mehr wesentlich durch den Arsenozeptor, sondern an erster Stelle durch den nur den Spirillen eigenen Halogenozeptor erfolgt.

therapie ganz besonders angezeigt sein. So hat in der Tat Broden in Leopoldsville durch die Kombination von Arsenophenylglycin mit Tryparosan besondere Vorteile bei der Behandlung der Trypanosomiasis des Menschen im ersten Stadium erreicht. Dagegen scheint die in Togo vorkommende Form nach den Berichten von Ravens durch Arsenophenylglycin leichter beeinflußbar zu sein, im Gegensatz zu den ostafrikanischen und den Kongoformen. Das Ideal der Therapia magna sterilisans wird m. E. am ehesten erreicht durch einen möglichst kräftigen Sterilisationsschlag, und wenn die Anwendung eines einzigen Heilstoffes nicht zum Ziele führt, so wird es sich darum handeln, eine rationelle Kombinationstherapie zu versuchen. Die Schwierigkeiten einer Etappenbehandlung haben sich aus entsprechenden Versuchen mit Arsenophenylglycin, die in Ostafrika vorgenommen wurden, ergeben, und zwar sind es wesentlich drei Umstände, welche die Gangbarkeit dieses an und für sich milderen Verfahrens in Frage stellen:

1) Dosen, die bei einmaliger Anwendung nicht ausreichen, werden auch bei Wiederholung nicht therapeutisch wirksamer,

2) der Eintritt der Ueberempfindlichkeit, der allerdings beim Dioxydiamidoarsenobenzol lange nicht in dem Maße zu befürchten sein dürfte,

3) der Eintritt einer Arsenfestigkeit der Trypanosomen.

Erst nachdem insbesondere mit Hilfe des Arsenophenylglycins die Grundlagen für eine rationelle Chemotherapie der Trypanosomenerkrankungen gewonnen waren, bin ich mit meinen Mitarbeitern dazu übergegangen, die gewonnenen Erfahrungen auf das Gebiet der Spirillenkrankheiten und insbesondere der Syphilis zu übertragen. Die chemotherapeutischen Untersuchungen bei experimentellen Spirillosen sind von meinem Mitarbeiter Dr. Hata ausgeführt worden, der in der vorliegenden Monographie einen eingehenden Bericht über seine Versuche erstattet. Ich möchte die Gelegenheit benutzen, um mein Bedauern darüber auszusprechen, daß in der Arbeit Hatas einige historische Unrichtigkeiten vorhanden sind, die von mir erst nach geschehener Drucklegung bemerkt wurden. Dieselben haben vor kurzem bereits durch Uhlenhuth[1]) eine Rektifikation erfahren. So sei an dieser Stelle hervorgehoben, daß der Nachweis der spirilliziden Wirkung des Atoxyls im Tierversuch zuerst von Uhlenhuth, Groß und Bickel geführt worden ist, daß wir besonders Uhlenhuth und seinen Mitarbeitern eine große Reihe wertvoller Arbeiten über die chemotherapeutische Wirkung des Atoxyls bei Spirillosen verdanken, und daß Uhlenhuth schließlich das atoxylsaure Quecksilber auf Grund experimenteller Erprobung in die Praxis einzuführen suchte. Um die

1) Medizinische Klinik, 1911, No. 5.

historische Entwicklung der Einführung organischer Arsenpräparate in die Therapie der Trypanosomen- und Spirillenkrankheiten kurz zu rekapitulieren, lasse ich im folgenden die tabellarische Uebersicht einiger Daten folgen.

1864. Jochheim empfiehlt die Kakodylsäure und berichtet über vorzügliche Erfolge bei Hautkrankheiten, Malaria und Lungentuberkulose.

1896 und folgende Jahre. Danlos und Gautier bringen die inzwischen in Vergessenheit geratene Kakodyltherapie zu neuem Aufschwung (subkutane Injektion). Gautier zieht auch andere organische Arsenpräparate, insbesondere das Arrhenal, das von Bayer im Jahre 1858 zuerst dargestellte Natriumsalz der Methylarsinsäure, zu therapeutischen Zwecken heran und berichtet über überraschende Erfolge in hartnäckigen Formen der Syphilis und auch in solchen, in denen das Quecksilber versagte.

1902. Durch die günstigen Resultate Gautiers veranlaßt, stellt Marchal mit organischen Arsenpräparaten therapeutische Versuche bei der Dourine, die als eine Art Syphilis der Pferde imponierte, an, und berichtet über günstige Beeinflussung der Krankheit und trypanozide Wirkung.

1902. F. Blumenthal und Schild führen das von den Vereinigten chemischen Werken (Charlottenburg) hergestellte Atoxyl in die menschliche Therapie ein.

1905. Thomas führt das Atoxyl in die Therapie der Trypanosomenkrankheiten ein, das weiterhin auch von Ayres Kopke, sowie Broden und Rodhain zur Behandlung der Schlafkrankheit benutzt wird.

1906/07. R. Koch berichtet auf Grund großzügiger systematischer Untersuchungen über die Heilerfolge durch Atoxyl bei Trypanosomenkrankheiten.

1906. Breinl und Kinghorn wenden das Atoxyl bei der menschlichen Recurrensspirillose an, gelangen aber zu negativen Ergebnissen.

1906. Entdeckung der Konstitution des Atoxyls.

1907 (24. Januar). Uhlenhuth, Gross und Bickel berichten über Heilerfolge durch Atoxyl bei der experimentellen Hühnerspirillose und erweisen hiermit zum ersten Mal die spirillizide Wirkung des Atoxyls im Tierversuch. Sie teilen gleichzeitig mit, daß entsprechende Versuche mit Recurrensspirillen und den Spirochäten der Syphilis im Gange seien.

1907. 1. Mitteilung über Arsacetin.

1907 (13. Februar). Lassar berichtet über Heilversuche mit Atoxyl bei Syphilis, die er, veranlaßt durch die günstigen

Ergebnisse R. Kochs bei der Schlafkrankheit, bereits im Jahre 1906 begonnen hat, ohne jedoch zu Heilresultaten zu gelangen.

1907 (16. März und 13. April). Salmon berichtet als erster über Heilerfolge durch Atoxyl bei der Syphilis des Menschen, die in der Folge durch Lassar, Uhlenhuth, Hoffmann und Roscher, Hallopeau, Neisser, Lesser und andere bestätigt werden.

1907 (15. Mai). Lassar berichtet über günstige Resultate bei der Atoxylbehandlung der Syphilis mit großen Dosen.

1907 (15.—30. Mai). Uhlenhuth, Hoffmann und Roscher berichten über Heilwirkung des Atoxyls bei experimenteller Syphilis und über günstige Wirkung beim Menschen.

1907. Glaubermann berichtet über den Einfluß des Atoxyls auf das Rückfallfieber nach Untersuchungen, die auf Veranlassung Uhlenhuths beim Menschen vorgenommen wurden.

1908. 1. Mitteilung über Arsenophenylglycin.

1908. Uhlenhuth und Manteufel berichten über das atoxylsaure Quecksilber.

1909. Beginn der Erprobung des Dioxydiamidoarsenobenzols.

Zu der vorstehenden Uebersicht möchte ich bemerken, daß danach die Vorteile der organischen Arsenpräparate seit langer Zeit bekannt waren. Nachdem das Arsen an und für sich schon seit alters her als ein wirksames Mittel gegen Syphilis galt, war es daher kein Wunder, daß auch die organischen Präparate bei den syphilitischen Infektionen erprobt wurden. Auch die nahen Beziehungen, welche zwischen der Syphilis und Trypanosomenkrankheiten bestehen, haben schon vor der Entdeckung des Syphiliserregers sich dem Forscher dokumentiert, wie das die Tatsache zeigt, daß von Marchal auf Veranlassung Gautiers und auf Grund der günstigen Erfolge bei Syphilis organische Arsenpräparate zur Behandlung der Dourine herangezogen wurden. Als dann die günstige Wirkung des Atoxyls bei Trypanosomeninfektionen bekannt wurde, haben natürlich eine große Reihe von Syphilidologen auch diese Substanz bei der Syphilis und anderen Spirillosen zu erproben gesucht. Breinl und Kinghorn, die wohl zum ersten Male über Versuche berichteten, denen dieser selbstverständliche Gedankengang zugrunde lag, hatten negative Ergebnisse bei der menschlichen Recurrens, Uhlenhuth, Gross und Bickel konnten dann zuerst über Heilwirkung des Atoxyls bei der experimentellen Hühnerspirillose berichten, Salmon zuerst bei der Syphilis des Menschen. Für mich kamen zunächst Versuche bei Spirilleninfektionen gar nicht in Betracht, weil ich von vornherein der Ansicht war, daß das

Atoxyl als Syphilismittel bei den schon von der Schlafkrankheitsbehandlung her bekannten erheblichen Nebenwirkungen eine wesentliche Aussicht auf praktischen Erfolg nicht haben könnte. Ich habe daher die für die experimentelle Arbeit vorteilhafteren Trypanosomeninfektionen gewählt, um, von der bekannten trypanoziden Wirkung des Atoxyls ausgehend, nach den von mir vor vielen Jahren ausgesprochenen Prinzipien ein rationelles chemotherapeutisches System des Atoxyls und seiner Derivate zu schaffen. Und das ist mir, wie ich wohl glauben darf, auch gelungen. Ich erwähne hier nur die Entdeckung der chemischen Konstitution des Atoxyls im Jahre 1906 als Basis für den weiteren synthetischen Aufbau und auch als Basis für das atoxylsaure Quecksilber Uhlenhuths, ferner die Erkenntnis der pharmakodynamischen Bedeutung des dreiwertigen Arsenrestes und das systematische Studium der Substitutionsprodukte sowie der arzneifesten Trypanosomenstämme. So ist die Auffindung des Dioxydiamidoarsenobenzols als die Frucht des von mir inaugurierten innigen Zusammenarbeitens von synthetischer Chemie und therapeutischer Biologie zu bezeichnen. Daß ich dann schließlich nach jahrelangen Trypanosomenstudien die gewonnenen Erfahrungen auch mit Erfolg auf das Gebiet der Spirilleninfektionen übertragen konnte, darin erblicke ich kein besonderes Verdienst, aber daß es gelang, auf Grund der von mir formulierten Prinzipien eine Substanz zu schaffen, welche alle bisher bekannten spirilliziden Mittel an Wirksamkeit und Mangel an Nebenwirkungen übertrifft, das genügt mir, um zu glauben, daß ich auch in der biologischen Therapie der Syphilis auf eigenem Gebiete stehe. Ich kann in dem erreichten Erfolge lediglich eine Bestätigung der Richtigkeit der von mir gewiesenen und vertretenen Arbeitsrichtung erblicken.

Was nun die experimentellen Studien Hatas[1]) anlangt, so möchte ich hier auf die methodologischen Einzelheiten nicht näher eingehen und verweise in dieser Beziehung auf das Original. Aus den Ergebnissen sei folgendes berichtet.

I. Versuche mit Recurrens. Von 200 Farbstoffen verschiedener Gruppen erwiesen sich nur Farbstoffe der Thiazinreihe und Benzidinfarbstoffe im Reagenzglase von parasitizider Wirkung. Jedoch versagten die ersteren im Tierversuch vollständig (Ueberwiegen der Organotropie), während einige Vertreter der letzteren eine nur sehr geringe Wirkung auszuüben imstande waren.

Von den Arsenikalien ließ das Atoxyl bei subkutaner Injektion bei Mäusen eine Heilwirkung nicht erkennen; nur bei

1) Hata, S., Experimentelle Grundlage der Chemotherapie der Spirillosen, l. c. p. 1—85.

Verfütterung wurde eine gewisse Wirkung erzielt. Arsacetin erwies sich etwas günstiger als Atoxyl, ohne jedoch zu dauernden Erfolgen zu führen. Auch das auf Trypanosomen so stark wirkende Arsenophenylglyzin erwies sich bei der Recurrensspirillose nur sehr wenig wirksam.

Dagegen erwies sich bei den neueren im Speyerhaus von Bertheim dargestellten Präparaten bereits das Arsenophenol, das durch die in Parastellung befindliche Hydroxylgruppe ausgezeichnet ist, von guter Wirkung, die sich sogar in einem dauernden Heilerfolge bei zweimaliger Injektion hoher Dosen dokumentierte. Weniger wirksam waren das Tetrachlor- und das Tetrabromarsenophenol. Dagegen ist durch eine bessere Wirkung die Dichlorphenolarsinsäure ausgezeichnet, die jedoch wegen ihrer erheblichen Nebenwirkungen auf das Nervensystem (die Mäuse werden zu Tanzmäusen) von der praktischen Verwendung auszuschalten ist.

Von stärkster Wirksamkeit erwies sich das Dioxydiamidoarsenobenzol und sein salzsaures Salz [1]). Es gelang mit diesem Mittel, bei Mäusen bereits durch eine einmalige Injektion dauernde Heilung zu erzielen, und zwar betrug dabei der für die Beurteilung wichtige Quotient C/T gleich $\frac{1}{2,7}$. Bei zweimaliger Anwendung wurde letzterer auf $\frac{1}{3,3}$, bei dreimaliger auf $\frac{1}{5}$—$\frac{1}{7}$ reduziert. Die Heilversuche bei Ratten ergaben im wesentlichen entsprechende Resultate; das Verhältnis C/T gestaltet sich hier sogar noch etwas günstiger als bei Mäusen. Auch war bei Ratten die Schutzwirkung des Mittels eine ausgesprochenere, indem 48 Stunden nach der Injektion noch eine vollkommene Resistenz gegenüber der Infektion bestand. Mit diesen bisher unerreichten Erfolgen bei Mäuse- und Rattenrecurrens war das vollständige Fehlen unangenehmer Nebenerscheinungen verbunden.

Es wurden außerdem noch eine Reihe von Derivaten und Oxydationsprodukten des Dioxydiamidoarsenobenzols untersucht (Jodarsenoamidophenol, Arsenooxyphenylharnstoff, Acetaminoarsenophenol, Verbindungen von Dioxydiamidoarsenobenzol mit Phloroglycinaldehyd, Kombinationsprodukt aus Dioxydiamidoarsenobenzol und Resorcylaldehyd). Von diesen ist das Acetaminoarsenophenol insofern erwähnenswert, als der Quotient C/T kleiner ist als beim Dioxydiamidoarsenobenzol. Jedoch erwies sich das Präparat beim Kaninchen als giftiger und von geringerer

1) Prinzipiell sind beide Substanzen gleichwertig, da die Lösung des Dioxydiamidoarsenabenzols in Natronlauge erfolgt, sein salzsaures Salz mit Natronlauge alkalisiert wird und sich derart in beiden Fällen das Natronsalz des Dioxydiamidoarsenobenzols bildet. Das Dichlorhydrat (660) hat jedoch den Vorteil, daß sich der beim Neutralisieren frisch ausfallende Niederschlag in weniger Alkali löst, als zur Lösung des trockenen Dioxydiamidoarsenobenzols erforderlich ist.

Heilwirkung bei der Hühnerspirillose und der Kaninchensyphilis. Eigentümlich war die langandauernde und nach der Injektion zunehmende Schutzwirkung der Verbindung von Dioxydiamidoarsenobenzol mit Phloroglycinaldehyd, was wohl auf eine Spaltung der Substanz in ihre Komponenten im Tierkörper hindeutet. Dadurch ist auch die relativ schwache Heilwirkung des Präparates erklärlich, das im übrigen auch im Entstehen von starken Infiltrationen und Nekrosen an der Injektionsstelle Nachteile besitzt. Aehnlich wirkte das Kombinationsprodukt aus Dioxydiamidoarsenobenzol und Resorcylaldehyd.

Von anderen Arsenikalien wurde noch die dem Dioxyamidoarsenobenzol entsprechende AsO-Verbindung, das Amidophenylarsenoxyd, geprüft, bei dem aber das Verhältnis C/T ungünstiger war, und die Amidophenylarsinsäure, der unangenehme Nebenwirkungen, wie der Dichlorphenylarsinsäure, zukommen. In dem atoxylsauren Quecksilber wurde nur eine geringe Wirkung auf Mäuserecurrens ohne Dauerheilung gefunden, verschiedene andere Verbindungen von Quecksilber, Wismut, Antimon, Chinin, Salicylsäure ergaben ein negatives Resultat. Nach alledem ist dem Dioxydiamidoarsenobenzol die beste Wirkung zuzuschreiben, sowohl wegen seiner verhältnismäßigen Ungiftigkeit, als auch wegen des günstigen Verhaltens seiner Heildosis gegenüber der Dosis tolerata.

II. Versuche mit Hühnerspirillose. Mit Farbstoffen wurden hierbei im Tierversuch keine nennenswerten Resultate erhalten, während im Reagenzglase Wirkungen beobachtet wurden, wie auf Recurrensspirillen.

Was die Arsenikalien anlangt, so dürfte es, um die Ueberlegenheit des Dioxydiamidoarsenobenzols zu demonstrieren, genügen, das Verhältnis C/T bei den einzelnen untersuchten Substanzen anzuführen. Es betrug beim :

Atoxyl: 1 : 2
atoxylsauren Quecksilber: 1 : 2,5
Arsacetin: 1 : 3,3
Arsenophenylglycin: 1 : 3,3
Amidophenolarsenoxyd: 1 : 20
Dioxydiamidoarsenobenzol: 1 : 58.

Zu bemerken ist noch, daß sich beim Dioxydiamidoarsenobenzol auch im Schutzversuche eine sehr lang andauernde präventive Wirkung des Mittels ergab. Die Ursache dafür ist darin gelegen, das die Injektionen intramuskulär ausgeführt wurden und an der Injektionsstelle infolge der eintretenden Nekrosen ein Depot des Mittels lange Zeit liegen bleibt. Dementsprechend ist bei intravenöser Injektion die Dauer der Schutzwirkung ganz erheblich reduziert.

III. Versuche bei Syphilis an Kaninchen. Die Heilversuche mit Dioxydiamidoarsenobenzol an Kaninchen wurden sowohl bei experimenteller Keratitis syphilitica wie bei der Skrotumsyphilis ausgeführt. Die Injektion erfolgte intravenös, und es ergab sich, daß 0,006 g des Mittels pro Kilogramm imstande sind, ausgesprochene Keratitis dauernd zu heilen. Die Skrotumsyphilis hat den Vorteil, daß die Beurteilung der Heilwirkung nicht ausschließlich nach dem Krankheitsbilde geschehen muß, sondern daß man hier häufiger auf das Vorhandensein von Spirochäten untersuchen kann. Es zeigte sich hierbei, daß man mit einer einzigen Injektion die Spirochäten vollständig und sofort vernichten kann und der Schanker innerhalb 2—3 Wochen glatt ausheilt. Die Grenze der sofort sterilisierenden Dosis lag zwischen 0,015 und 0,01 g pro Kilogramm. Das Verhältnis C/T betrug 1 : 7 bis 1 : 10, jedoch gelang es auch mit geringeren Dosen (bis 0,005 g), bei denen noch einige Tage nach der Behandlung die Spirochäten nachweisbar waren, definitive Heilung zu erzielen. Die Versuche mit Arsenophenolglycin und Amidophenolarsenoxyd ergaben auch hier die Ueberlegenheit des Dioxydiamidoarsenobenzols.

Aus den Untersuchungen Hatas ergibt sich also, daß von den Chemozeptoren der Spirochäten der Arsenozeptor und der Oxyamidozeptor dadurch besondere Bedeutung haben, daß ihre Avidität zu den entsprechenden Atomgruppierungen der Chemikalien erheblich stärker ist als die der gleichen Rezeptoren des Wirtsorganismus, und „daß wir in dem Dioxydiamindoarsenobenzol ein Mittel in der Hand haben, mit dessen Hilfe es gelingt, die beiden in den Spirochäten vorhandenen Rezeptoren so anzugreifen, daß die Parasiten im Tierkörper ohne Gefahr für diesen leicht vernichtet werden, d. h. die mit Spirochäten infizierten Tiere glatt zu heilen."

Dem ausführlichen Bericht Hatas schließen sich einige kurze Mitteilungen über die praktische Erprobung des Dioxydiamidoarsenobenzols an.

Nichols[1]) berichtet über Heilversuche mit Dioxydiamidoarsenobenzol an Kaninchen, die mit den Spirochäten der Frambösie infiziert waren, es gelang ihm, durch eine einzige Injektion die Hodenaffektion dauernd zu heilen[2]). 24 Stunden nach der Behandlung konnten Spirochäten nicht mehr gefunden werden, das Verhältnis C/T betrug 1 : 20 bis 1 : 25.

---

1) Nichols, H. J., Vorläufige Mitteilung über die Wirkung der Ehrlichschen Substanz 606 auf Spirochaeta pertenuis im Tierkörper, l. c. p. 86—89.

2) Inzwischen sind auch von Strong und Castellani bei der Frambösie des Menschen beste Erfolge erzielt worden.

Iversen[1]) berichtet über die Anwendung des Dioxydiamidoarsenobenzols bei der menschlichen Recurrenserkrankung. Das Mittel ist danach imstande, in der Dosis von 0,2—0,3 g an einem beliebigen Tage eines beliebigen Anfalls spätestens in 20 Stunden den Anfall zu kupieren und in 92 Proz. aller Fälle (55) einen weiteren Anfall zu verhüten. Die Spirochäten verschwinden innerhalb 4—10 Stunden nach der Injektion aus dem Blute vollständig. Dem Mittel wird gegenüber dem Atoxyl und dem Arsacetin eine weit überragende Wirksamkeit zugeschrieben.

Bitter und Dreyer[2]) berichten über eine geringe Anzahl von 13 Recurrenspatienten, die mit Dioxydiamidoarsenobenzol behandelt wurden, und schreiben dem Mittel ebenfalls eine rapide Wirkung zu.

Wenn ich nun das Fazit aus dem bisher vorliegenden Material der Prüfung des Dioxydiamidoarsenobenzols bei der Syphilis des Menschen ziehe[3]), so darf ich wohl zunächst bemerken, daß trotz der ausgezeichneten Resultate, welche Hata im Tierversuch erhalten hatte, bei der Uebertragung in die menschliche Therapie größte Vorsicht geboten war, und zwar wesentlich deshalb, weil man mit einer mehr oder weniger verbreiteten individuellen Ueberempfindlichkeit rechnen mußte, einem Faktor, der die allgemeine Anwendung des Arsacetins und des Arsenophenylglycins in der Therapie der Syphilis scheitern ließ. Zwar wird man bei einem chemotherapeutischen Fortschritt wohl niemals auf eine absolute Ungiftigkeit des Mittels rechnen können, denn es liegt in der Natur der antiparasitären Wirksamkeit begründet, daß das Heilmittel nicht völlig indifferent sein kann. Erfreulicherweise hat sich aber allgemein gezeigt, daß die Gefahrchance, welche das Dioxydiamidoarsenobenzol in der menschlichen Therapie bietet, eine minimale ist. Von den Uebelständen der Behandlung ist zunächst die besonders im Anfang der Anwendung oftmals eingetretene starke Schmerzhaftigkeit zu nennen. Es handelt sich hierbei um eine reflektorische Nervenreizung, die bei Verwendung der sauren und alkalischen Lösung besonders dann eintritt, wenn die Lösung bei der Injektion in Nervenstämme gelangt. In einem Falle ist hierdurch durch eine Art Shock der Tod eingetreten. Daß es sich hierbei aber nicht um eine toxische, sondern um eine reflektorische Wirkung handelt, ergibt sich daraus, daß bei der intravenösen Injektion, trotz der für die toxische Wirkung

---

1) Iversen, J., Chemotherapie des Recurrens, l. c. p. 90—108.
2) Bitter und Dreyer, Kurze Mitteilung über die im Kairo-Infektious-Hospital behandelten Fälle von Rückfallfieber, l. c. p. 109—113.
3) cfr. hierzu Ehrlich, P., Schlußbemerkungen, l. c. p. 114—164.

günstigeren Bedingungen, Störungen dieser Art niemals eingetreten sind [1]).

Nach den Erfahrungen, die bei der Anwendung des Atoxyls und des Arsacetins gemacht wurden, mußte man als Nebenwirkung besonders Augenschädigungen befürchten. Wie schon erwähnt, ist mir bisher noch kein einziger Fall von Erblindung bei Anwendung des Dioxydiamidoarsenobenzols bekannt geworden [2]). Das Mittel hat sich sogar auch in einer Anzahl von syphilitischen Augenerkrankungen aufs beste bewährt. Abgesehen von vorübergehenden Albuminurien finden nach den bisherigen Erfahrungen Schädigungen der Niere und anderer Organe nicht statt. Zwar sind 4 Todesfälle nach Anwendung des Mittels beschrieben worden, es handelt sich jedoch hier um Todeskandidaten mit schwersten Degenerationen des Zentralnervensystems, bei denen die Anwendung des Mittels von vornherein eine Gefahr bedeuten mußte und wohl nur noch als Ultimum refugium erfolgte. Die Ursachen, welche die Anwendung des Mittels bei Paralyse und schweren Degenerationen des Nervensystems gefährlich erscheinen lassen, sind darin gelegen, daß, wie durch die Herxheimersche Reaktion bei den syphilitischen Hautaffektionen allgemein bekannt ist, durch die medikamentöse Behandlung entzündliche Reaktionen in dem syphilitischen Gewebe entstehen können, die dann, wenn der Sitz der Reaktion sich an lebenswichtiger Stelle befindet, eine besondere Gefahr bedeuten müssen. Dann können wohl aber auch bei Paralyse und schweren Nervenkrankheiten Herzveränderungen zum tödlichen Ausgang beitragen. Nach alledem wird man in den schweren Erkrankungen des Zentralnervensystems Fälle zu erblicken haben, in denen die Anwendung des Mittels kontraindiziert ist. Und das Dioxydiamidoarsenobenzol unterscheidet sich in diesen Kontraindikationen nicht von den Quecksilberpräparaten und

1) Ich möchte heute nach dem vorliegenden Tatsachenmaterial der intravenösen Applikationsweise unter allen Umständen den Vorzug geben. Bei aller Anerkennung der methodischen Vorteile, welche die Einführung der neutralen Suspensionen durch die Schmerzlosigkeit im Anfang der Behandlung besaßen, sind doch die Unannehmlichkeiten bei der subkutanen und intramuskulären Injektion durch die mangelhafte Resorption und die Entstehung von langandauernden Infiltraten und Nekrosen so erhebliche, daß ich jetzt, da man die intravenöse Injektion nach vielfacher Erfahrung als gefahrlos bezeichnen kann, dieselbe unbedingt an erster Stelle empfehlen zu müssen glaube. Als Dosen kommen hierbei im allgemeinen 0,4 g der Substanz in alkalischer Lösung in Betracht, und es liegen keine Bedenken vor, die intravenöse Injektion derart zu wiederholen.

2) Besonders hinweisen möchte ich darauf, daß die mehrfach beschriebenen, nach der Injektion von Salvarsan beobachteten Nervenerscheinungen auf Grund des vorliegenden Materials nicht als die Folgen toxischer Wirkungen des Präparates aufzufassen sind, vielmehr syphilitische Neurorezidive darstellen, die teilweise durch eine erneute Salvarsaninjektion geheilt werden können und auch bei Quecksilberbehandlung zur Beobachtung gelangen.

dem Jodkalium. Ferner erscheint es mir ratsam, in Fällen von Herzaffektionen und Aneurysmen der Gefäße wegen der Gefahr des Platzens aneurysmatischer Stellen durch Blutdrucksteigerung von der Anwendnng des Mittels abzusehen, ebenso dann, wenn bereits atrophische Vorgänge im Opticus bestehen. Dagegen scheint mir auch in den schwersten Fällen syphilitischer Erkrankungen und syphilitischer Kachexie ein Hindernis für die Behandlung mit Dioxydiamidoarsenobenzol nicht zu bestehen, die Erfolge scheinen im Gegenteil gerade bei den schweren und malignen Formen um so prompter und günstiger einzutreten. Gerade in Fällen der schweren ulzerösen Lues, von maligner Syphilis, von Psoriasis palmaris mit mikropapulösen Syphiliden, sowie in den durch Quecksilber nicht beeinflußbaren Fällen ist die Anwendung des Dioxydiamidoarsenobenzols dank seiner ausgesprochenen Ueberlegenheit gegenüber dem Quecksilber besonders indiziert.

An der spezifischen Einwirkung des Dioxydiamidoarsenobenzols auf die syphilitischen Prozesse ist nach dem vorliegenden, sich auf mehr als 30000 Fälle erstreckendem Material nicht mehr zu zweifeln, und daß es sich um ein parasitotropes Mittel handelt, dafür sprechen folgende Momente:

1) Das rasche Verschwinden der Spirochäten nach der Injektion. Es sei hierbei angeführt, daß Ascoli und Pasini sogar schon nach minimalen Dosen von 0,025—0,05 g ein Verschwinden der Spirochäten für 5—10 Tage eintreten sahen.

2) Das Verschwinden der Wassermannschen Reaktion. In dieser Hinsicht lauten zwar die Angaben verschiedenartig, immerhin aber hat sich ergeben, daß in einer großen Anzahl der Fälle die vorher positive Wassermannsche Reaktion mehr oder weniger rasch abklingt und negativ wird. Das insbesondere bei Primäraffekten und gewissen Formen maligner Lues öfter beobachtete Umschlagen der vorher negativen Reaktion in eine positive dürfte gleichfalls im Sinne der spirilliziden Funktion des Mittels sprechen, denn man muß ja wohl die Blutveränderung, welche sich in der positiven Wassermannschen Reaktion dokumentiert, als eine Folge der Resorption von Bestandteilen der Spirochätenleiber auffassen, und die durch die Injektion des Mittels erfolgende Abtötung der Spirochäten kann offenbar die vorher in nicht genügender Menge in den Kreislauf gelangten Stoffe mobilisieren und dadurch die biologische Reaktion auslösen.

3) Das Entstehen von spezifischen Antikörpern infolge der Behandlung mit Dioxydiamidoarsenobenzol. In dieser Hinsicht ist an erster Stelle die Heilung hereditär syphilitischer Säuglinge durch die Milch ihrer mit dem Mittel behandelten Mütter zu erwähnen, Beobachtungen, wie sie zuerst von Taege und Duhot, später von Dobrowits und Raubitschek mit-

geteilt wurden. In gleichem Sinne sprechen Mitteilungen von Plaut, Marinescu, Meirowsky und Scholtz, die durch Injektion von Blutserum mit Dioxydiamidoarsenobenzol behandelter Fälle eine deutliche Beeinflussung syphilitischer Affektionen eintreten sahen. Ich möchte dieses Auftreten der Antikörper, deren Nachweis bisher nicht gelang, auf den durch die massenhaft erfolgende Abtötung der Spirochäten ausgelösten Ictus immunisatorius zurückführen [1]).

Im Sinne der spezifischen Wirkung des Präparates kann man vielleicht auch die zuweilen überraschend erfolgende schmerzstillende Wirkung des Mittels auffassen. Wenn man nämlich annimmt, daß für die starke Schmerzhaftigkeit gewisser syphilitischer Affektionen Reizstoffe verantwortlich sind, die von den Spirochäten ausgehen, so wird man als Ursache der raschen Beeinflussung eine spezifische Avidität zwischen diesen Reizstoffen und dem Dioxydiamidoarsenobenzol annehmen dürfen, dem dann eine Wirkung nach Art eines Syphilisantitoxins zuzuschreiben wäre.

Als nichtspezifisch dürfte freilich die schnelle Heilung anzusehen sein, die man häufig bei den schweren ulzerösen Formen zu sehen Gelegenheit hat. Das Präparat dürfte hier, wie bereits Kromayer ausgeführt hat, eine rasche Resorption des pathologischen Gewebes und Epithelproliferationen bewirken [2]).

Aus den zahlreichen Erfahrungen, welche in rascher Folge die Therapie der Syphilis mit Dioxydiamidoarsenobenzol gezeitigt haben, ergibt sich wohl schon heute, daß das neue Präparat ein Mittel darstellt, welches den chemotherapeutischen Forderungen, die man auf Grund der früheren Erfahrungen bei den syphilitischen Krankheitsprozessen aufzustellen berechtigt ist, zum mindesten vollkommen entspricht. Ich glaube sogar, daß man nicht zu optimistisch urteilt, wenn man in dem Dioxydiamidoarsenobenzol bereits einen Fortschritt gegenüber dem bisher für Syphilis in Betracht kommenden Arzneischatz erblickt. Denn es ist sowohl nach den Erfahrungen des Experiments, wie auch denjenigen der menschlichen Therapie nicht zu bezweifeln, daß das Dioxydiamidoarsenobenzol nach Schnelligkeit und Intensität der Wirkung das stärkste spirillozide Mittel darstellt, das wir

1) Nach neueren Untersuchungen Friedbergers wird man hierbei auch zu berücksichtigen haben, daß die Antikörperbildung durch das Arsenobenzol infolge einer auf die Antikörper produzierenden Gewebe ausgeübten Reizwirkung eine erhebliche Steigerung erfährt.

2) Bei der überraschend schnellen Heilung von syphilitischen ulzerösen Erkrankungen der Mund- und Rachenhöhle dürfte freilich noch ein anderer Modus in Betracht kommen, indem es sich um Doppelinfektionen handeln dürfte. Wenigstens weisen hierauf die interessanten Untersuchungen Gerbers hin, aus denen sich ergibt, daß das Dioxydiamidoarsenobenzol auch auf infektiöse Prozesse durch Mundspirochäten eine ausgezeichnete Wirkung ausübt.

bisher besitzen. Neben der Tatsache des raschen Schwindens der Spirochäten möchte ich hierfür auch die bereits erwähnte, im Gefolge der Behandlung auftretende Antikörperbildung hervorheben. Wenn man nämlich für die Entstehung der Antikörper die massenhafte Abtötung der Spirochäten und die sich daran anschließende Resorption ihrer Leibessubstanzen verantwortlich macht, so ist der Schluß berechtigt, daß die spirillizide Funktion des Dioxydiamidoarsenobenzols diejenige der bisher verwendeten Medikamente wenigstens quantitativ erheblich übertreffen muß [1]).

Als besonders wichtig in theoretischer und praktischer Hinsicht möchte ich noch die Tatsache hervorheben, daß das Dioxydiamidoarsenobenzol in bezug auf die verschiedenen Parasitenarten durch eine nicht unerhebliche Polytropie der Wirkung ausgezeichnet ist. So wirkt es bei einer Reihe von Spirillenerkrankungen (Syphilis, Recurrens, Frambösie, Hühnerspirillose) gleichmäßig gut und ebenso bei Trypanosomeninfektionen, wie sich aus Tierexperimenten wie auch aus Erfahrungen von Broden an schlafkranken Menschen ergeben hat, in bisher befriedigender Weise. Auch bei Malaria ist, wie Iversen und Nocht festgestellt haben, das Dioxydiamidoarsenobenzol wirksam, und auch bei Variola sind von Haller bereits Heileffekte erzielt worden, wofür Tierversuche von Marks mit Vaccine eine Stütze erbracht haben, während frühere Tierversuche von Uhlenhuth mit Atoxyl und Atoxylversuche Gonders bei Malariakranken negative Resultate ergaben. Als Ursache dieser vielseitigen Wirkung des Dioxydiamidoarsenobenzols neige ich den Orthoamidophenolrest verantwortlich zu machen, der in einer Reihe verschiedener Parasitenarten die entsprechenden Rezeptoren vorfinden dürfte.

---

1) Inwieweit es möglich sein wird, durch das Dioxydiamidoarsenobenzol Dauerheilung zu erreichen und die Therapia sterilisans magna bei der Syphilis durchzuführen, das sind Fragen, deren Beantwortung sich meiner Ansicht nach heute noch nicht präzisieren läßt. Vorläufig ist der Beweis hierfür natürlich nur in den seltensten Fällen durch eine erfolgte Reinfektion zu erbringen. Ich möchte aber nicht unerwähnt lassen, daß dies in 3 Fällen (Milian) bereits gelungen ist. Andererseits sind eine ganze Reihe von Fällen bekannt, in denen die Patienten auch nach 5—6 Monaten nach der Behandlung keine Erscheinungen bei negativem Wassermann darboten, und besonders instruktiv sind in dieser Hinsicht die Berichte von Arning, Duhot, Gennerich, Kopp, Schreiber, Tänzer, Werther, Zeissl u. a. über abortive Heilerfolge im Frühstadium. Natürlich wird es sich empfehlen, wenn angängig, energisch zu behandeln und nach den vorliegenden Erfahrungen dürften einer 2—3maligen Injektion in den meisten Fällen keine Bedenken entgegenstehen.

Frommannsche Buchdruckerei (Hermann Pohle) in Jena.